Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 6996

BUENOS AIRES, 11 OCT 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-012458-11-2 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Medica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto DOXOLBRAN / DOXAZOSINA MESILATO forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 1 mg, autorizado por el Certificado N° 39.577.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones Nº: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 61 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto Nº 1.490/92 y del Decreto N° 425/10.

DISPOSICIÓN Nº 6996

"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 8 a 31, desglosando de fojas 8 a 15, para la Especialidad Medicinal denominada DOXOLBRAN / DOXAZOSINA MESILATO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 1 mg, propiedad de la firma LABORATORIOS PHOENIX S.A.C.I.F., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado Nº 39.577 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

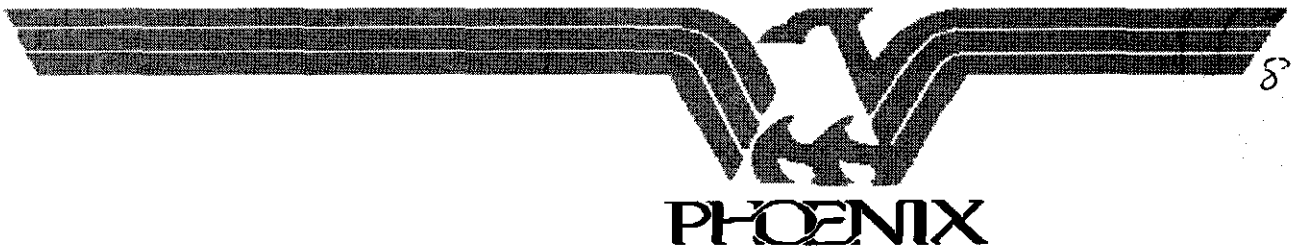
ARTICULO 3º. - Regístrese; gírese al Departamento de Registro a sus efectos, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado y hágase entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

Expediente Nº 1-0047-0000-012458-11-2

DISPOSICIÓN Nº 6996

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

nc



PROYECTO DE PROSPECTO

DOXOLBRAN
DOXAZOSINA
Comprimidos

Industria Argentina
Venta bajo receta

Fórmula
Cada comprimido de DOXOLBRAN 1 mg contiene: Doxazosina mesilato (equivalente a 1mg de Doxazosina) 1,20 mg.
Excipientes: lactosa monohidrato 96,78 mg, celulosa microcristalina 35,00 mg, povidona 9,00 mg, croscarmelosa sódica 3,10 mg dióxido de silicio coloidal 1,20 mg, lauril sulfato de sodio 1,75 mg, estearato de magnesio 1,70 mg, amarillo de quinolina 0,25 mg

Cada comprimido de DOXOLBRAN 2 mg contiene: Doxazosina mesilato (equivalente a 2 mg de Doxazosina) 2,43 mg.
Excipientes: lactosa monohidrato 95,82 mg, celulosa microcristalina 35,00 mg, povidona 9,00 mg, croscarmelosa sódica 3,10 mg, dióxido de silicio coloidal 1,20 mg, laurilsulfato de sodio 1,75 mg, estearato de magnesio 1,70 mg.

Cada comprimido de DOXOLBRAN 4 mg contiene: Doxazosina mesilato (equivalente a 4 mg de Doxazosina) 4,85 mg.
Excipientes: lactosa monohidrato 191,74 mg, celulosa microcristalina 70,00 mg, povidona 18,00 mg, croscamelosa sódica 6,20 mg, dióxido de silicio coloidal 2,40 mg, lauril sulfato de sodio 3,40 mg, estearato de magnesio 3,40 mg.

Acción terapéutica
Doxazosina es un bloqueante alfa-adrenérgico usado en el tratamiento de la hipertensión arterial y los síntomas urinarios asociados a la hiperplasia prostática benigna. Desde el punto de vista farmacológico es similar a prazosin o terazosin, aunque la duración de su acción es mayor, pudiendo ser administrado una vez al día.
Código ATC: C02CA04.

Indicaciones
Hipertensión arterial: doxazosina está indicada para el tratamiento de la hipertensión y puede ser usada como único agente para controlar la presión arterial en la mayoría de los pacientes. En pacientes inadecuadamente controlados con monoterapia antihipertensiva, doxazosina puede ser usado en combinación con diuréticos tiazidicos, beta-bloqueantes, antagonistas cálcicos o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

Hiperplasia prostática benigna: doxazosina está indicada para el tratamiento de la obstrucción al flujo urinario y síntomas asociados con diagnóstico de hiperplasia prostática benigna (HPB). Doxazosina puede ser usada en pacientes que padecen HPB ya sea que padezcan o no de hipertensión arterial.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

PHOENIX

Propiedades farmacológicas

Acción farmacológica

Doxazosina es un potente y selectivo antagonista post sináptico de los alfa-1 adrenoreceptores. Esta acción resulta en una disminución de la presión arterial sistémica. Doxazosina es apropiada para la administración oral en un régimen de una toma diaria en pacientes con hipertensión esencial.

Doxazosina ha mostrado no tener efectos sobre el metabolismo y es adecuada para su uso en pacientes con diabetes mellitus, gota o insulinorresistencia.

Doxazosina es adecuada para su uso en pacientes con asma, hipertrofia del ventrículo izquierdo y en pacientes ancianos. El tratamiento con doxazosina ha mostrado que produce regresión de la hipertrofia del ventrículo izquierdo, inhibe la agregación plaquetaria y aumenta la actividad del factor tisular activador del plasminógeno. Adicionalmente, doxazosina aumenta la sensibilidad a la insulina en pacientes con insulinoresistencia.

Doxazosina, además de sus efectos anti-hipertensivos, ha producido en estudios a largo plazo una modesta reducción de la concentración de colesterol plasmático total, LDL-colesterol y triglicéridos y además puede ser de particular beneficio en pacientes con hiperlipidemia concomitante.

La administración de doxazosina a pacientes con HPB sintomática resulta en una mejora en la urodinamia y los síntomas. El efecto en la HPB se cree que resulta de la inhibición selectiva del receptor alfa-adrenérgico localizado en el estroma muscular y la cápsula de la próstata, y en el cuello de la vejiga.

Farmacocinética

Absorción:

Luego de la administración oral en humanos (adultos jóvenes masculinos o pacientes mayores de cualquier sexo), doxazosina es bien absorbida y aproximadamente dos tercios de la dosis es biodisponible.

Metabolismo y eliminación:

Aproximadamente el 98% de doxazosina se une a proteínas plasmáticas.

Doxazosina es extensamente metabolizada en humanos y animales de las especies testeadas, siendo las heces la principal vía de excreción.

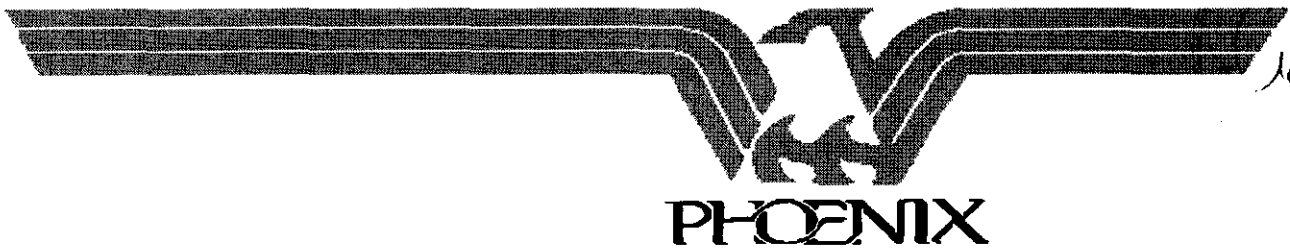
La vida media de eliminación es 22 horas por lo tanto la droga es plausible de administración diaria.

Luego de la administración oral de doxazosina las concentraciones plasmáticas de sus metabolitos son bajas. El metabolito más activo (6-hidroxi) está presente en humanos en una cuadragésima parte de la concentración plasmática del compuesto original, lo que sugiere que la actividad anti-hipertensiva es principalmente producida por doxazosina.

Características en grupos especiales de pacientes

Hay solo datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática y sobre los efectos de las drogas que influencian el metabolismo hepático (por ejemplo cimetidina). En un estudio clínico en sujetos con moderada insuficiencia hepática, la administración de una dosis única de doxazosina resultó en un aumento del ABC del 43% y en una disminución aparente del clearence oral de 40%. Como con cualquier droga completamente metabolizada por el hígado, doxazosina debe ser administrada con precaución a pacientes con alteración en la función renal.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Apoderada Tecnica / MP. 15571
APODERADA



10

Posología y modo de administración
DOXOLBRAN puede ser administrado en la mañana o en la noche.

Hipertensión: DOXOLBRAN se usa en un régimen de una dosis diaria: la dosis inicial es 1 mg, para minimizar el potencial de hipotensión postural y/o síncope. La dosis debe ser aumentada a 2 mg por una o dos semanas más, y luego si es necesario a 4 mg. La mayoría de los pacientes que responden al tratamiento con DOXOLBRAN lo hacen a dosis de 4 mg o menos. La dosis puede incrementarse si es necesario a 8 mg/día o hasta el máximo recomendado de 16 mg/día.

Hiperplasia prostática benigna: la dosis inicial recomendada de DOXOLBRAN es 1 mg una vez al día para minimizar el potencial de hipotensión postural y/o síncope. Dependiendo de la urodinámica de cada paciente y la sintomatología de HPB la dosis puede aumentarse a 2 mg, luego a 4 mg o incluso hasta el máximo recomendado de 8 mg. El intervalo de titulación de dosis recomendado es de una o dos semanas. La dosis usual recomendada es de 2-4 mg una vez al día.

Contraindicaciones
Doxazosina está contraindicada en:
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a quinazolinas (por ejemplo prazosin, terazosin, doxazosina), o a cualquiera de los excipientes.
- Pacientes con antecedentes de hipotensión ortostática.
- Pacientes con hiperplasia prostática benigna y congestión del tracto urinario superior, infección tracto urinario inferior o cálculos vesicales concomitantes.
- Durante la lactancia.
- Pacientes con hipotensión (para la indicación de HPB únicamente).
- Doxazosina está contraindicada como monoterapia en pacientes con globo vesical o anuria con o sin insuficiencia renal progresiva.

Advertencias y precauciones
Hipotensión postural/síncope:
Inicio de la terapia: como con todos los alfa-bloqueantes, un pequeño porcentaje de pacientes ha experimentado hipotensión postural evidenciada por mareos y debilidad, o raramente perdida de la consciencia (síncope), particularmente durante el inicio del tratamiento. Por lo tanto, es médicamente prudente monitorear la presión arterial durante el inicio del tratamiento para minimizar los potenciales efectos posturales.
Cuando se instituye el tratamiento con un alfa-bloqueante efectivo, el paciente debe ser instruido de cómo evitar síntomas resultantes de hipotensión postural y cuáles medidas se deben adoptar si se desarrolla la misma. El paciente debe tener cuidado de evitar situaciones donde puedan resultar lesionados, ya que durante el inicio del tratamiento pueden ocurrir mareos o debilidad.

Uso en pacientes con condiciones cardiacas agudas
Como con cualquier otro agente vasodilatador anti-hipertensivo, se recomienda prudencia en las siguientes condiciones cardiacas agudas:
- Edema pulmonar debido a estenosis mitral o aórtica.
- Insuficiencia cardiaca con alto gasto cardiaco.
- Insuficiencia cardiaca derecha debido a embolismo pulmonar o derrame pericárdico.
- Insuficiencia ventrículo izquierdo con baja presión de llenado.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larregue
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

PHOENIX

Uso en pacientes con insuficiencia hepática
Como cualquier otra droga metabolizada completamente en el hígado, doxazosina debe administrarse con precaución a pacientes con evidencia de alteración en la función hepática. Ya que no se dispone de experiencia clínica en pacientes con insuficiencia hepática severa, no se recomienda su uso en estos pacientes.

Uso con inhibidores de PDE-5 (5-fosfodiesterasa)
La administración concomitante de doxazosina con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (por ejemplo: sildenafil, tadalafil y vardenafil) debe hacerse con precaución ya que ambas drogas tienen efectos vasodilatadores y puede llevar a hipotensión sintomática en algunos pacientes. Para disminuir el riesgo de hipotensión ortostática se recomienda iniciar el tratamiento de inhibidores de la 5-fosfodiesterasa solo si el paciente está hemodinámicamente estabilizado con el tratamiento con alfa-bloqueantes. Además, se recomienda iniciar el tratamiento con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa con la menor dosis posible y respetar el intervalo de 6 horas luego de la toma de doxazosina.

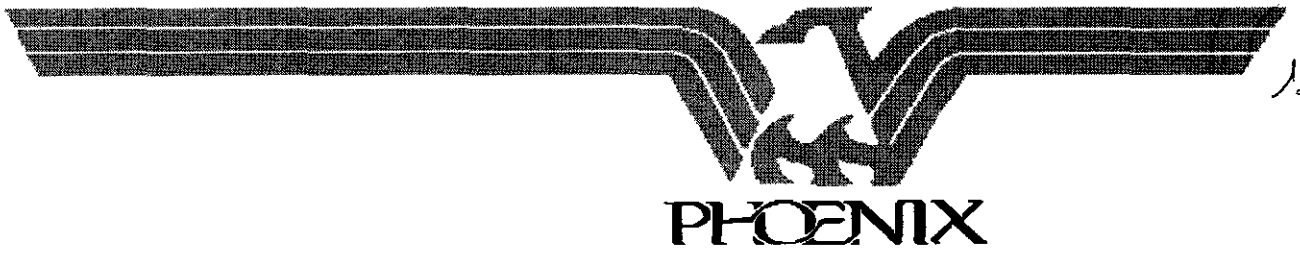
Uso en pacientes sometidos a cirugía de cataratas
El "síndrome del iris flácido intraoperatorio" (IFIS, por sus siglas en inglés, una variante del síndrome de la pupila pequeña) se ha observado durante la cirugía de cataratas en algunos pacientes bajo tratamiento o previamente tratados con tamsulosina. Se han recibido reportes aislados con otros bloqueantes alfa-1 y no se puede excluir la posibilidad de un efecto de clase. Ya que el IFIS puede llevar a un aumento de las complicaciones durante la cirugía de cataratas, se le debe informar al cirujano oftalmológico si se está o si estuvo bajo tratamiento con bloqueantes alfa-1.

Pacientes con raros problemas hereditarios de intolerancia a la lactosa, deficiencia de lactasa Lapp o mal absorción de glucosa-galactosa: no deben tomar este medicamento.

Efectos en la capacidad de conducir y usar maquinarias
La capacidad para manejar u operar maquinarias puede verse afectada, especialmente al inicio del tratamiento.

Interacciones medicamentosas
Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa: La administración concomitante de doxazosina con inhibidores de la 5-fosfodiesterasa puede producir hipotensión sintomática en algunos pacientes.
Doxazosina tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (98%). Datos obtenidos de plasma humano *in vitro* no mostraron efecto en la unión a proteínas plasmáticas de otras drogas testeadas (digoxina, fenitoína, warfarina o indometacina).
Doxazosina ha sido administrada sin ninguna interacción clínicamente adversa con diuréticos tiazídicos, furosemida, agentes beta-bloqueantes, drogas antiinflamatorias, antibióticos, drogas hipoglucemiantes orales, agentes uricosúricos o anticoagulantes. Sin embargo, no se cuenta con datos de estudios formales de interacciones farmacológicas. Doxazosina potencia la actividad hipotensora de otros alfa-bloqueantes y otros anti-hipertensivos.
En un estudio en voluntarios sanos, la administración de una dosis única de 1 mg de doxazosina en el día uno de un régimen de cuatro días de cimetidina (400 mg dos veces al día) resultó en un aumento del 10% en el área bajo la curva (ABC) de doxazosina, y no evidenció cambios estadísticamente significativos en la $C_{máx}$ y en la vida media de doxazosina. El aumento del 10%

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



12

del ABC de doxazosina con cimetidina es consistente con la variación interindividual (27%) en el ABC para doxazosina con placebo.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de fertilidad
Datos preclínicos no revelaron ningún peligro especial para humanos basados en estudios convencionales en animales para determinar seguridad farmacológica, dosis repetidas de toxicidad, genotoxicidad y carcinogenicidad.

Efectos teratogénicos
Aunque no se vieron efectos teratogénicos en las pruebas en animales, la reducción de la supervivencia fetal se observó en animales a los que se les administró dosis extremadamente altas. Estas dosis fueron aproximadamente 300 veces superiores a la máxima recomendada en humanos.

Embarazo
Debido a que no hay estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, la seguridad de doxazosina durante el embarazo no ha sido establecida. En consecuencia, doxazosina sólo debe ser usada cuando, en opinión del medico tratante, el potencial beneficio supere el potencial riesgo.

Lactancia
Doxazosina está contraindicada durante la lactancia ya que estudios en animales han mostrado que doxazosina se acumula en la leche de ratas, y no hay información sobre la excreción de la droga en la leche materna en humanos. La seguridad clínica de doxazosina durante la lactancia no ha sido establecida, consecuentemente doxazosina está contraindicada durante la lactancia.
Alternativamente, las madres deben suspender la lactancia cuando el tratamiento con doxazosina sea necesario.

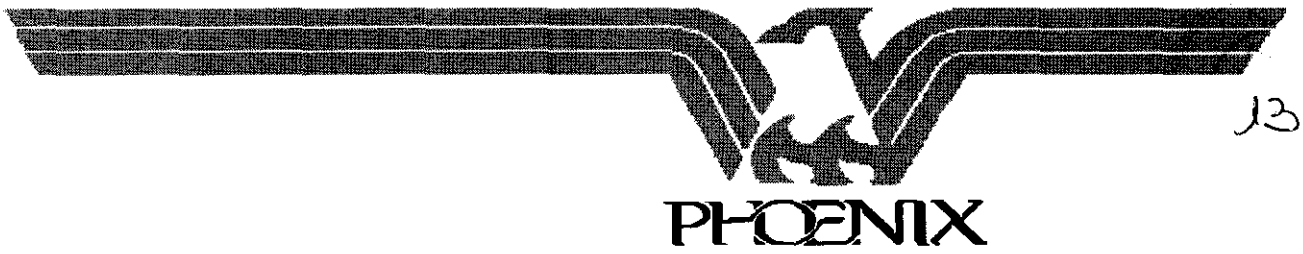
Uso en pediatría
La seguridad y eficacia en niños no ha sido establecida.

Uso en ancianos
Se recomienda seguir la dosis habitual indicada para adultos.

Uso en insuficiencia hepática y renal
Ya que no hay cambios en la farmacocinética en los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda el uso de la dosis habitual para adultos. Doxazosina no se elimina por diálisis.
Hay datos limitados en pacientes con insuficiencia hepática y con las drogas con influencia en el metabolismo hepático (por ejemplo: cimetidina). Como con cualquier droga metabolizada completamente en el hígado, doxazosina debe ser administrada con precaución en pacientes con evidencia de alteración en la función hepática.

Reacciones adversas
Hipertensión arterial: en estudios clínicos que incluyeron pacientes con hipertensión, las reacciones adversas más comúnmente asociadas con doxazosina fueron del tipo postural (raramente desvanecimiento) o no-específicas.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



13

Hiperplasia prostática benigna: las experiencias en estudios clínicos controlados con pacientes que padecen HPB muestran un perfil de eventos adversos similar al de los pacientes con hipertensión arterial.

Las frecuencias usadas son las siguientes: muy común ≥1/10, común ≥1/100 <1/10, poco común ≥1/1000 y <1/100, rara ≥1/10000 y < 1/1000, muy rara <1/10000, desconocida (no puede ser estimada con los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Efectos no deseados
Infecciones e infestaciones	Común	Infección del tracto respiratorio, infección del tracto urinario
Alteraciones en el sistema sanguíneo y linfático	Muy rara	Leucopenia, trombocitopenia
Alteración del sistema inmune	Poco común	Reacciones alérgicas a los fármacos
Alteraciones en el metabolismo y nutrición	Poco común	Gota, aumento del apetito, anorexia
Alteraciones psiquiátricas	Poco común	Agitación, depresión, ansiedad, insomnio, nerviosismo
Alteraciones del sistema nervioso	Común	Somnolencia, mareos, cefalea
	Poco común	Accidente cerebrovascular, hipoestesia, síncope, temblor
	Muy rara	Mareos posturales, parestesia
Alteraciones oculares	Muy rara	Visión borrosa
	Desconocida	Síndrome del iris flácido intraoperatorio
Alteraciones del oído y laberinto	Común	Vértigo
	Poco común	Tinnitus
Alteraciones cardiacas	Común	Palpitaciones, taquicardia
	Poco común	Angina de pecho, infarto de miocardio
	Muy rara	Bradicardia, arritmias cardiacas
Alteraciones vasculares	Común	Hipotensión, hipotensión postural
	Muy rara	Sofocos
Alteraciones respiratorias, torácicas, mediastinales	Común	Bronquitis, tos, disnea, rinitis
	Poco común	Epistaxis
	Muy rara	Agravamiento de broncoespasmo
Alteraciones gastrointestinales	Común	Dolor abdominal, dispepsia, boca seca, náuseas
	Poco común	Constipación, flatulencia, vómitos, gastroenteritis, diarrea
Alteraciones hepatobiliares	Poco común	Alteración en los test de función hepática

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Co-Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA

PHOENIX

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Efectos no deseados
	Muy raro	Colestasis, hepatitis, ictericia
Alteraciones en la piel y tejido celular subcutáneo	Común	Prurito
	Poco común	Rash cutáneo
	Muy raro	Urticaria, alopecia, púrpura
Alteraciones musculoesqueléticas y del tejido conectivo	Común	Dolor de espalda, mialgia
	Poco común	Artralgia
	Rara	Calambres musculares, debilidad muscular
Alteraciones renales y urinarias	Común	Cistitis, incontinencia urinaria
	Poco común	Disuria, poliuria, hematuria
	Rara	Poliuria
	Muy rara	Aumento en la diuresis, alteraciones en la micción, nicturia
Alteraciones en el sistema reproductivo y mamario	Poco común	Impotencia
	Muy raro	Ginecomastia, priapismo
	Desconocida	Eyaculación retrograda
Alteraciones generales y del sitio de administración	Común	Astenia, dolor de pecho, síntomas similares a influenza, edema periférico
	Poco común	Dolor, edema facial
	Muy raro	Fatiga, malestar general
Investigaciones	Poco común	Aumento de peso

Sobredosificación

La sobredosis puede llevar a la hipotensión, en este caso, el paciente debe ser puesto inmediatamente en posición supina, con la cabeza hacia abajo. Otras medidas de soporte pueden ser apropiadas según casos individuales.

Si esta medida es insuficiente, el shock debería tratarse con expansores de volumen. Si es necesario, se pueden usar vasopresores. La función renal debe ser monitoreada y apoyada según sea necesario.

Ya que doxazosina se une ampliamente a proteínas plasmáticas, no está indicada la diálisis.

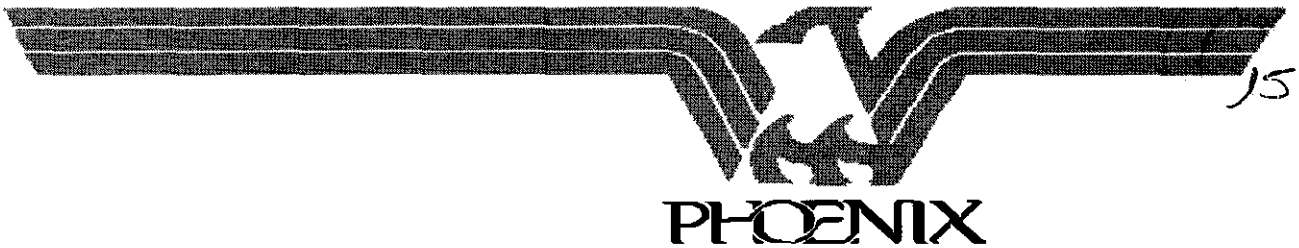
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los siguientes centros de toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez. Tel.: (011) 4962-6666 / 2247.
Hospital Dr. Alejandro Posadas. Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777.
Hospital General de Agudos J. A. Fernández: Tel.: (011) 4808-2655.
Centro de Asistencia Toxicológica La Plata. Tel.: (0221) 451-5555.

Conservación

Conservar a temperaturas no mayores de 30 °C. Proteger de la luz.

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA



PHOENIX

Presentación

DOXOLBRAN 1 mg: Envases con 10, 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo estos dos últimos para uso hospitalario exclusivo.
DOXOLBRAN 2 y 4 mg: Envases con 20, 30, 40, 50, 60, 100, 500 y 1000 comprimidos, siendo estos dos últimos para uso hospitalario exclusivo.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.
DOXOLBRAN 1 mg: Certificado N° 39.577.
DOXOLBRAN 2 y 4 mg: Certificado N° 44.557.
Director Técnico: Omar E. Villanueva - Lic. Ind. Bioquímico-Farmacéuticas.
Laboratorios PHOENIX S. A. I. C. y F.
Calle (R202) Gral. Juan Gregorio Lemos 2809 (B1613AUE), Los Polvorines, Pcia. de Buenos Aires.
E-mail: info@phoenix.com.ar

"El envase de venta de este producto lleva el nombre comercial impreso en sistema Braille para facilitar su identificación por los pacientes no videntes".

Fecha de última revisión: ..../.../...

Laboratorios Phoenix S.A.I.C.F.
María Victoria Larrague
Directora Técnica / MP. 15571
APODERADA